

1 序章

1.1 本研究の背景と目的

生体には歩行運動や呼吸、心臓の鼓動、またある種の脳波などの知的活動など、リズムを持った活動が多く存在する。このような現象の背景には、神経系の周期的な活動が存在しているものと考えられる。神経系における振動現象の中には、神経細胞の内部の化学的な作用によってリズムカルな活動を行うものあれば、複数の細胞による電気的な相互作用によって全体的なリズムが形成されるような場合などがあると考えられる。振動現象自体は神経回路網においてかなり一般的に見られ、発振回路は無数に存在すると考えられる。

一方情報コーディングという側面からこの振動現象について考えてみると、近年神経細胞の発火による情報コーディングには頻度コーディングのみならず時間コーディングが行われているという考え方が有力になってきている。このような立場に立つとき、自発的振動現象の中にある非周期的な発火の物理メカニズムに関する研究の重要性が認識されるだろう。

本研究は、ヤリイカ神経軸索の非周期的自発発火パターンを測定、解析することによって興奮現象によって形成される時間パターンに関する知見を得、そしてその背景に存在すると考えられる生物物理的あるいは数学的性質について考察することから、神経細胞膜の興奮現象、特に非周期的な発火現象がどのようなメカニズムによって起こっているのかについて調べることを目的とする。ここでは特に、周期的自発発火現象の周期性が崩壊する際の時間パターンの性質について非線形非平衡パターンのダイナミックスを観測するという方法を用い、実験の解析とシミュレーションを行った。

シミュレーションを行う背景には 1952 年に Hodgkin らによって生物における神経興奮の電気現象のメカニズムが現象論的方程式である Hodgkin-Huxley 方程式 [54]

に関する一部の問題点の存在がある。この現象論的方程式は、神経興奮の電氣的現象の解析から興奮性膜の電氣的特性を記述したものである。しかしながら、この方程式において仮定されているイオンを選択的に透過するチャンネルあるいは膜透過度を制御するゲートの実体が明らかではないこともあり、分子的レベルからの厳密な説明ができていない。このように膜のミクロな性質が正確に記述されていないため、静止膜電位のように Hodgkin-Huxley 方程式 (以下 H-H 方程式と記述する) からはあらかじめ予測できない事例や、過渡的興奮現象については説明できない事例がある。本研究では、この分子的レベルからの厳密な説明ができていない問題について部分的であれ解き明かすことを念頭に置きながら議論を進める。その内容については、第一に実験結果の解析を通して一見確率論的な振る舞いの中に決定論的な性質が存在することを明らかにしたことと、第二にこのメカニズムが決定論的な H-H 方程式を基にした膜電位モデルの枠組みの中でどのように記述され、また自発発火におけるカオスのように理論的に説明されていない部分についてどのような説明が考え得るのかに関しての二つに大きく分けて議論する。

1.2 神経軸索膜における興奮現象

1.2.1 神経細胞の構造

生体の何らかの情報処理を担う神経細胞は、主に樹状突起、細胞体、軸索によって構成され、極めて細長い形をしている (図 1)。シグナルを受け取るのは樹状突起と細胞体である。樹状突起は細胞体から短く枝分かれしており、他の細胞からのシグナルを受け取るための表面積を確保している。軸索は細胞体から細長く伸びており、遠くの他の細胞に情報を伝えることができるようになっている。軸索の先端部分は通常細かく枝分かれしており、多くの細胞に同時に情報を伝達することができる。この軸索末端部分は出力先の細胞とシナプスを形成しており、シナプス後膜側へ神経伝達物質を放出することによって他の細胞へ伝達する。

シグナルを遠距離伝達する場合には、減衰が避けられないため能動的な伝播方法が必要になる。このために、大きなニューロンがシグナルを伝達する場合、シグナルを増幅して伝播する機構になっていると考えられている。シナプスによって細胞から入力を得ると、そのシナプスが興奮性であれば脱分極性のシナプス後電位(以下PSP(Postsynaptic Potential))を発生させ、抑制性であれば過分極性のPSPを発生させる。多くの細胞からのシナプスによって発生したPSPの時間的、空間的総和がある閾値以上になったとき、神経細胞は活動電位と呼ばれる爆発的な電氣的興奮をおこし、これが引き金となって高速に、シグナルを弱めることなく伝播することができる。これが活動電位と呼ばれる能動的なシグナル伝播である。

ヤリイカ(図2)は生物の中でもとりわけ大きな神経細胞を持ち、特にヤリイカの第三次巨大神経細胞は活動電位の伝播の研究で利用された。このヤリイカに関する研究によって、軸索内での能動的なシグナル伝播がイオンを選択的に透過させる電位依存性のNa,Kイオンチャネルによって主に形成されることが明らかにされた。またその後の研究によって、他の大半の動物のニューロンでも同様な仕組みによって活動電位を形成していることがわかっている。特に電位依存性Na,Caイオンチャネル蛋白には、両者の分子構造に多くの共通性があり、また多くの生物で類似性が高いことが知られている。これらのチャネル集団が作り出す電氣的特性を調べることは生物の持つ普遍性においても重要であると考えられる。

1.2.2 神経興奮の電氣的伝播

神経細胞の中でも活動電位を発生する細胞は、興奮によって数十 mV 程度の高い電位を持つ活動電位が軸索起始部から始まり、軸索内を末端部に向けて高速に伝播する。この発火は活動電位とよばれる一時的な細胞内電位の変化であり、この活動電位は細胞膜の中に埋めこまれていて特定のイオンを選択的に透過する膜イオンチャネルによって形成される。細胞内外には図3のように常にイオン勾配が存在し、静止状態では細胞内は静止電位とよばれる-60mV程度の負の電位を保っているが、ひとた

び発火が起こると正の電位の方向へ脱分極がおこる(図4)。この活動電位は、主に電位依存性の Na チャネルと K チャネルの二つのチャネルによって作られている。図4中の g_{Na}, g_K は、それぞれ Na チャネルと K チャネルの膜コンダクタンス成分である。

軸索起始部には Na チャネルが多く存在しており、発火時にはこのチャネルが開くことによって正の Na^+ イオンが流入する。その後遅れて K チャネルが開くことによって正の K^+ イオンが細胞外へ流出し、脱分極した状態から静止電位へ戻る。このようにしてスパイク状の活動電位が作られる。空間的にはこの二つのチャネルの開閉が次々に軸索内を伝わることで発火が細胞体から軸索先端部分にまで伝播する(図5)。主として上記の二種類の電位依存性チャネルの電気現象が活動電位を形成し伝播するが、実際の神経細胞の軸索膜上には、生物の種類、あるいは部位によって Ca 依存性 K チャネル、初期 K チャネルなど多くのチャネルが存在し、活動電位はこれらを総合したものである。

神経興奮の過渡的状态において見られるカオスなどの複雑な現象が、このような多くの膜イオンチャネルが膜電位を介した相互作用によって起こることが知られている [2, 3, 4]。生物を研究材料としたこれらの研究が、カオスなどの複雑系の研究の対象、あるいは生物の情報処理という側面 [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13] から有意義であると考えられる。

1.3 論文の構成

本論文は、神経軸索の物理的性質によっておこる神経興奮の非線形現象に関して論じたもので、全体を主に2章から8章までの7つの章で構成している。

まず第2章では、実験的方法によるヤリイカ軸索の自励発振領域におけるカオスについて議論する。生物は一般に極めて複雑な構造を持つが、神経軸索の電氣的興奮現象を観察すると、外部からの電氣的刺激に対する振る舞いが少数自由度の非線形系

の理論によって説明できる例が多く報告されている。ヤリイカ神経軸索については周期的電気刺激をパラメータとしたカオス応答発火パターンが詳細に調べられてきた [14, 15, 16, 17]。この章では、現在まで解析がされていなかった外部刺激のない状態での自励発振状態から静止状態への転移における発火パターンにおいて見られる興味深い結果——すなわち温度を分岐パラメータとしたとき、温度低下に伴って周期的な自発発火の周期性が崩壊し、カオスへの分岐が起こることを明らかにする。また、この時のカオスへの分岐現象はPomeau と Manneville らの分類による TYPE-III 間欠性の間欠カオス [18] であることを明らかにする [19, 20]。

第3章では、このカオスへの分岐現象がどのようなメカニズムによって起こると考えられるかについて調べるため、さらに実験データの解析を行う。ここでは生理実験と同様の環境下における軸索の膜電位ゆらぎ成分(閾値下振動成分)に着目して実験データを解析、あるいは観察した結果について議論する。この閾値下振動成分は、軸索が連続発火した時の振動周波数のそれとは異なる温度特性を持っており [21]、このことから低温下では軸索内部において活動電位発火周波数成分だけでなくそれよりも高い閾値下振動周波数成分との、複数の時定数の異なる強制振動子が存在している可能性があることを明らかにする。ところで、実験条件のような外力のないヤリイカ軸索の自励発振状態を記述する H-H 方程式は、方程式の自由度の問題からカオス解を持つ事が出来ないと考えられていた。しかし上記のように閾値下振動を一つの強制振動子として解釈することによって、強制振動が活動電位の振動成分との間で非線形相互作用を引き起こすことによりカオス状態となる考えることで、H-H 方程式を用いてカオス現象が説明できる可能性が示される。

次に、第4章において、第2章においてみられたカオスがどのような要因によって引き起こされたのかについて、第3章において明らかになった仮説を元にして H-H 方程式を用いたモデルによって計算機シミュレーションを行う。ここでは閾値下振動成分を引き起こす実体がこの時点で明らかではないため、仮に強制的な電流刺激項を加えることによって膜電位揺らぎを誘起させた。これによって、実験とほぼ同じパラメータ

領域において非周期的なカオス的間欠発火を再現した。またさらに Interspike Interval の僅かなゆらぎを調べるという解析を行うことによって、この実験で観察された分岐現象と極めて類似の局所分岐現象を再現した。このシミュレーションは、軸索膜の物性を正確に記述していないため現象を定量的にうまく説明できていないが、間欠カオス様の分岐現象が起こる構図が活動電位発火周波数成分と閾値下のゆらぎ成分との相互作用にあるとして第2章での実験結果の理論的説明ができること指摘する。また一方で、この章ではシミュレーションによって閾値下振動成分として用いた電流刺激成分の具体的な誘起要因が、実際の膜のどのような物性によるものであるのかという問題を提起する。

第5章では、閾値下振動成分を形成する要素に関するシミュレーションを行う。閾値下で起きている不安定膜電位ゆらぎは何らかの揺動力によって引き起こされると考えられているが、ここでは揺動力としてできるだけ単純化したモデルを用いて実験条件付近において閾値下振動を再現するシミュレーションを行う。

イカの神経繊維における閾値以下の線形特性の記述については定性的にかなり成功しており [22]、それによれば軸索膜の膜インピーダンスは温度に対してこのインピーダンスが変化するために共鳴周波数がそれに対応して変化することが知られている。一方計算機シミュレーションに用いるH-H 方程式においても同様な原理から膜インピーダンスによって共鳴が起こり、何らかの外乱を加えると系の鋭い周波数応答特性によって特定振動モードのゆらぎが増幅される [23]。この原理を閾値下振動として記述した場合に、第2, 3章の実験結果をどの程度説明し得るかについて議論する。

第6章では、5章のような閾値下振動モデルを用いて実際に軸索膜で起こる間欠カオスを説明する場合に必要な軸索膜上の性質を記述するモデルについて議論する。実験結果から自発的連続発火と閾値下振動成分とはそれぞれ異なる周波数成分を持つ独立した原理が存在すると考えられるが、この複数振動子の相互作用について考えると、電位依存性チャネルの膜骨格裏打ち構造モデル [24, 25, 26] が有力である。この膜モデルを用いて、固有振動数(時定数)のわずかに異なるそれぞれのチャネル集団(クラスター)の温度による空間的な相互作用を記述することを試みる。

第7章では、6章までの研究で問題となってきた神経興奮現象の時間、空間記述を行うための手段の一つとして試みているボリュームレンダリングを用いたシミュレーション手法について説明する。一般に微分方程式を用いて空間を記述しシミュレーションを行うトップダウン的方法を用いる場合には、計算量あるいは方程式の複雑さの問題から細胞膜表面の面内等方性を仮定するなど、神経細胞はある理想化された状態を仮定せざるを得ない。しかしこの章では、セルラーオートマトンのアイデアを用いたボトムアップ的手法を用いることで三次元空間を記述できるように拡張する。これによって方程式で問題になる多くの仮定や制限を受けずにシミュレーションを行うことが可能となることを示す。

第8章では、結論として以上に関する成果のまとめを行った後、今後の課題について述べる。

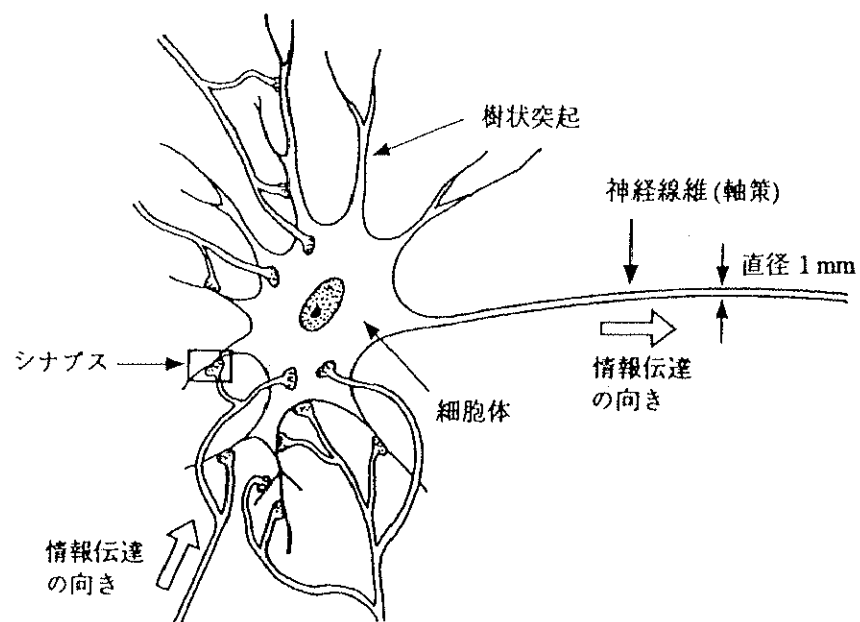


図 1: 神経細胞の形態

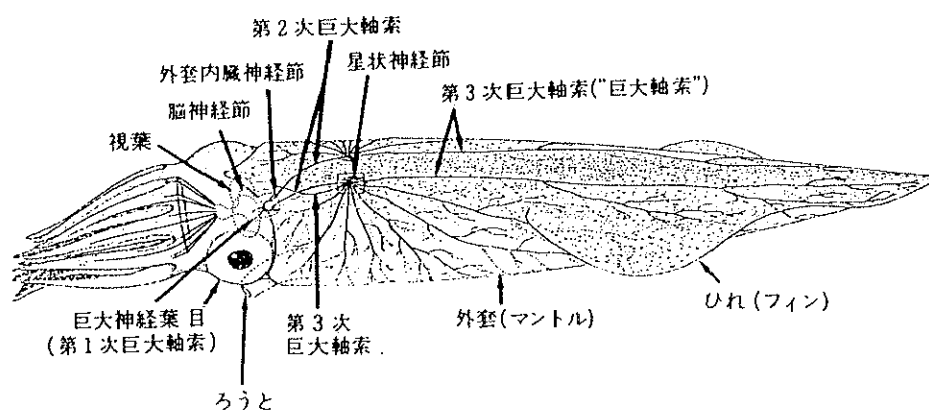


図 2: ヤリイカの神経系

膜内外イオン濃度

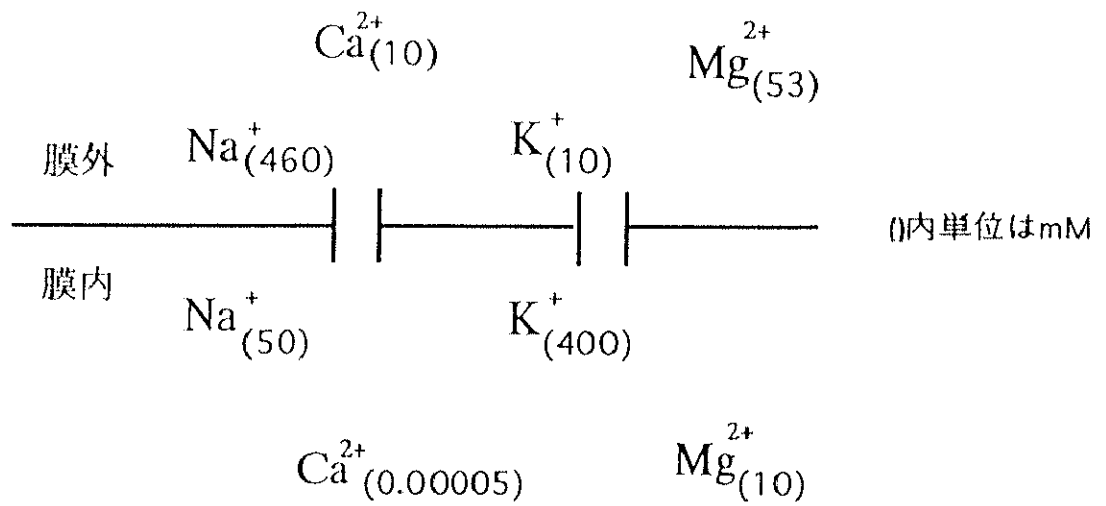


図 3: ヤリイカ巨大軸索における、細胞内外の陽イオン組成

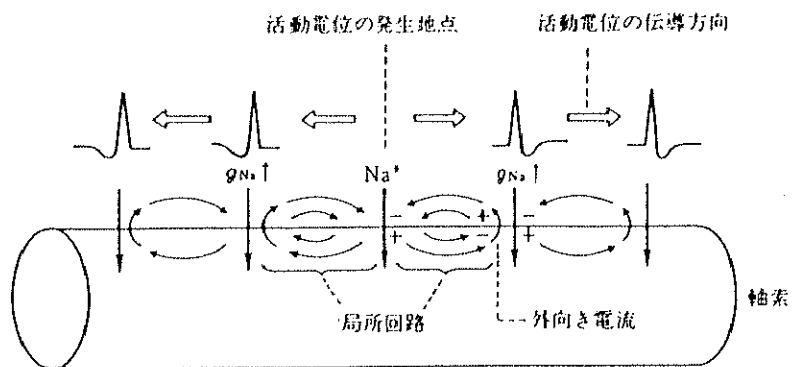


図 5: 活動電位の伝播

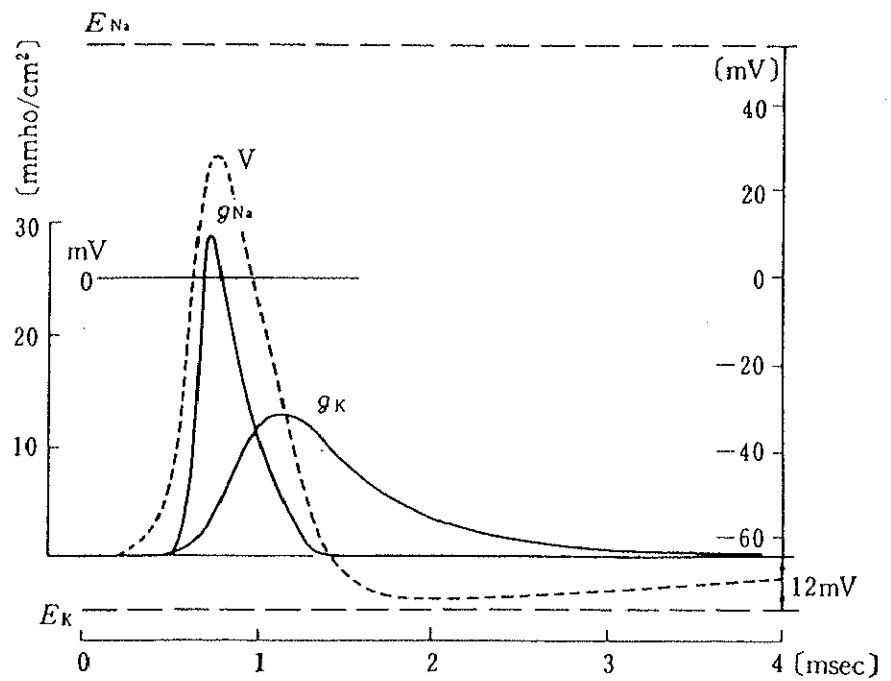
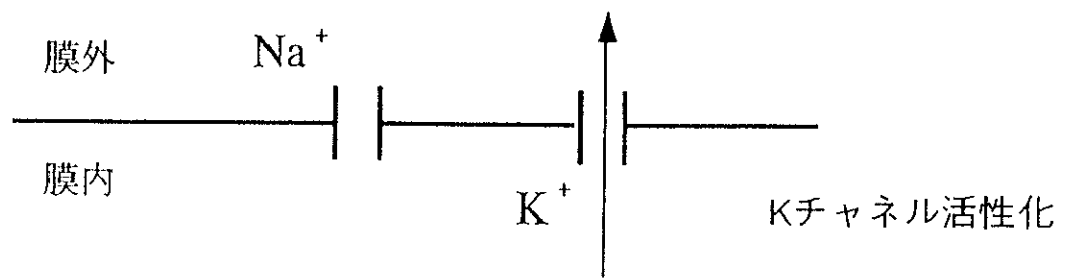
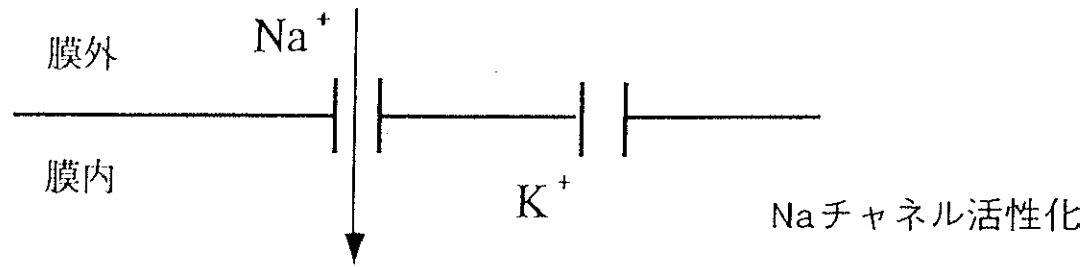


図 4: イオンチャンネルによる活動電位の生成